

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

546

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

André LEJWI

Né le 20 janvier 1906, à Kowel (Pologne).

LITHIASSE INTRA-HÉPATIQUE

Président : **M. CUNÉO**, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

André LEJWI

Né le 20 Janvier 1906, à Kowel (Pologne).

LITHIASSE INTRA-HÉPATIQUE

Président : M. CUNÉO, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940



I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNÈS	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
AJOUANINE ..		BASSET	
AULE		BROCQ	
ATHALA		CADENAT	
ABROL		FEY	
EVALLIER ..		GATELLIER ..	
ONZELOT	Clinique	de GAUDART ..	Clinique
UVOIR	médicale.	d'ALLAINES ..	chirurgicale
STINEL		LEVEUF	
AROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
AN		MOURE	
OREAU		QUENU	
ZARY			

MM.	
EGALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

En signe de ma plus respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir voulu présider cette thèse.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT H. MILHIET

Chirurgien à l'Hôpital Saint-Michel

*Qui, en me faisant bénéficier
de sa grande expérience chirurgi-
cale et en m'apportant des do-
cuments médicaux personnels,
m'a permis de mener à bien ce
travail.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE JOUNIAUX

Ancien Interne des Hôpitaux de Versailles
Médecin-Chef de l'hôpital Complémentaire n°...

En signe de respectueuse reconnaissance pour les avis et conseils autorisés qu'il m'a prodigués au cours de l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE LIEUTENANT GESTIONNAIRE DEUFF

Commandant du détachement particulier
de l'hôpital Complémentaire d'Armée n°...

Qui, dans les conditions les plus défavorables, a fait de son mieux pour rendre possible l'élaboration et l'achèvement de ce travail.

AUX OFFICIERS ET SOUS-OFFICIERS DE LA FORMATION

A TOUS MES CAMARADES
DE L'HOPITAL COMPLÉMENTAIRE D'ARMÉE

AU DOCTEUR MAURICE PIGNEDE

Ancien chef de clinique de la Faculté de Lyon
Médecin-Chef des Asiles Publics d'Aliénés

*Qui lors de mon internat à
l'Asile de Prémontré (Aisne) a
été pour moi à la fois un chef, un
maître en matière médicale et lit-
téraire, et un ami.*

AU DOCTEUR PIERRE CHATAIGNON

Ancien Médecin-Chef de l'Asile de Clermont (Oise)
Médecin-Chef des Asiles de la Seine

*A qui je dois une grande part
de ma formation médicale.*

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DES ASILES

A MA MERE

Dont des milliers de kilomètres nous séparent.

Elle représente pour moi une source inépuisable de bonté et de dévouement.

A MA FEMME

En témoignage affectueux du stoïcisme et du courage avec lequel elle a su surmonter à mes côtés les épreuves les plus dures.

A MES ENFANTS

Qui sont toute notre raison d'être et notre plus bel espoir.

A MES BEAUX-PARENTS

Chez lesquels je trouve une affection sûre et durable.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS :

BEZANÇON (Hôpital Laënnec).

CHEVASSU (Hôpital Cochin).

CLERC (Hôpital de la Pitié).

DUVOIR (Hôpital Saint-Louis).

GOSSET (Hôpital de la Salpêtrière).

GOUGEROT (Hôpital Saint-Louis).

LEMAITRE (Hôpital Lariboisière).

LEVY-SOLAL (Hôpital Saint-Antoine).

LUMIERE (Hôpital Claude-Bernard).

LITHIASSE INTRA-HÉPATIQUE

INTRODUCTION

Au moment de terminer ce travail, nous éprouvons un sentiment complexe, difficile à préciser, fait à la fois d'inquiétude, de soulagement et de remords.

Lithiasse intra-hépatique, terrain glissant et difficilement explorable, malgré le nombre impressionnant de chercheurs qui s'y sont hasardés.

Nous avouons avoir eu beaucoup d'illusions au début de cette tâche; nous avons cru pouvoir contribuer à jeter un peu plus de lumière sur les coins les plus obscurs de la question; nous nous rendons compte maintenant combien cet espoir était illusoire.

La symptomatologie et le diagnostic, les deux points les plus épineux de cette maladie, restent, et resteront peut-être longtemps encore sans réponse.

Les symptômes ne sont nullement pathognomoniques et rendent pratiquement impossible tout diagnostic. Faute de mieux, on se contente de dénombrer les signes, et d'établir le diagnostic différentiel. Dans la

plupart des cas, les calculs intra-hépatiques demeurent trouvailles d'intervention ou d'autopsie.

Ajoutons enfin que les conditions aux Armées se prêtent assez mal à la réalisation d'un travail ininterrompu et de longue haleine. Eloigné de tout centre, nous n'avons pu nous procurer qu'une partie infime de la littérature assez riche publiée jusqu'à ce jour sur la question de la lithiase intra-hépatique.

Aux Armées, juin 1940.

I. — HISTORIQUE

Les cas de lithiasé biliaire intra-hépatique sont exceptionnels. Nous en apporterons deux cas nouveaux. Dans la littérature, nous avons relevé les cas et les statistiques suivantes :

Nous trouvons, dans le *Traité des Maladies du Foie* de FRERICHS cinq cas de calculs intra-hépatiques. HUNHEROFF en a recueilli un cas contre 85 observations de lithiasé extra-hépatique. PETERS en compte un cas contre 61 calculs des gros conduits et de la vésicule, CONRAD 5 cas sur 97, HESS 1 cas sur 378. Quant à BEER, il a pu trouver 6 cas de calculs intra-hépatiques sur 72 cas de cholélithiasé.

Quelle valeur réelle accorder à ces comparaisons au point de vue de la fréquence relative entre lithiasé extra et intra-hépatique? Cette proportion établie par divers auteurs ne porte que sur des recherches fructueuses; mais il ne faut pas négliger les nombreux chercheurs qui, au cours d'une longue carrière, n'ont jamais observé de calculs intra-hépatiques malgré la présence fréquente de calculs dans la vésicule et les gros conduits.

D'autres auteurs ont simplement constaté la rareté de cette localisation : CASSAET, NOGUCHI, LIEBER, HOFMANN, DOMACK. LANG, sur un matériel autopsique de 25.154 examens, n'a trouvé que 7 cas de lithiasse intra-hépatique. Mais il existe des causes d'erreur dans cette statistique par ailleurs unique. Elle ne porte que sur des cas mortels, elle concerne tous les âges, enfin elle ne distingue pas entre le sable intra-hépatique et les calculs volumineux; elle mêle également les sujets de sexe différent.

Les statistiques personnellement établies par COSTA sur les dissections effectuées à l'Institut anatomo-pathologique de Florence ont cherché à éviter ces défauts. Il a pris à la fois les cas de mort par lithiasse et par d'autres causes. Les sujets avaient tous plus de 19 ans. Il a ainsi divisé son matériel par sexe et en deux périodes (1886-1894 et 1922-1928), afin d'éliminer les variations possibles.

L'examen de ces tableaux souligne quelques points :

1. Confirmation de la rareté de la forme intra-hépatique de la lithiasse biliaire. En prenant tous les âges, COSTA trouve 0,03 % et en ne prenant que les adultes 0,05 %.

2. La question âge ne joue pas ici, comme cela a lieu pour la lithiasse extra-hépatique dans la seconde moitié de la vie. La répartition paraît égale entre des sujets d'âge différent. A noter que les calculs formés dans

un cancer hépatique paraissent plus fréquents chez les individus jeunes.

3. Les femmes paraissent moins souvent atteintes que les hommes.

En ce qui concerne le dernier point, c'est-à-dire la question sexe, l'avis de tous les auteurs n'est pas le même. Ainsi, par exemple, ORTELLI trouve sur un matériel de 50.000 autopsies, 602 cas de lithiase biliaire dont 6 intra-hépatiques avec 2 cas chez l'homme et 4 cas chez la femme, et conclue à la plus grande fréquence chez la femme que chez l'homme.

II. — ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

La formation des calculs a des causes identiques, qu'ils soient situés en un point quelconque des voies biliaires intra- ou extra-hépatiques. Nous insisterons cependant sur quelques hypothèses émises par certains auteurs sur la formation des calculs intra-hépatiques, et pour mémoire nous ne ferons qu'un résumé des théories sur la lithiase biliaire en général : donc deux chapitres: a) pathogénie et étiologie de la lithiase biliaire en général, et b) pathogénie et étiologie de la lithiase intra-hépathique.

a) *Pathogénie et étiologie de la lithiase en général* (résumé) :

Deux causes *prédisposantes* sont très importantes: ce sont l'âge et le sexe. D'une façon générale, on peut dire que la lithiase est très rare chez l'enfant, et se montre surtout après 25 ans; en outre, elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Parmi les causes *déterminantes* qui ont été invoquées pour expliquer la formation des calculs, il faut

citer d'abord *l'infection* qui, à un certain moment, a été considérée par divers auteurs comme la cause uniquement responsable de toutes les lithiases.

En deuxième lieu, citons le rôle de *l'alimentation*, qui est indéniable. D'une façon générale, la lithiasie est fréquente chez les gros mangeurs. L'influence du régime est très importante, l'abondance des graisses et des œufs est surtout nuisible. C'est peut-être à la différence d'alimentation qu'est imputable chez les Japonais la fréquence des calculs de pigments, tandis que chez les Européens, les concrétions sont plus riches en cholestérine.

Enfin, parmi les causes occasionnelles de la lithiasie biliaire on a noté la vie sédentaire, l'alitement prolongé nécessité par certaines maladies, et la réclusion dans les prisons. Une raison de penser que ces conditions ne sont pas sans action, c'est le plus fort pourcentage d'hommes dans la clientèle de ville que dans les malades d'hôpital. Ainsi, la statistique de ROVSING donne une proportion de 27,5 % à la clinique privée, et de 13,8 % à l'hôpital.

Quant à la formation des calculs dans les voies biliaires en général, les différentes théories qui ont été émises peuvent être ramenées à deux principales: les unes regardent le calcul comme la conséquence d'une inflammation locale, dont les recherches modernes ont

montré l'origine infectieuse; les autres attribuent sa formation à une modification chimique de la bile, en rapport avec un trouble humoral.

Avant de donner un aperçu très sommaire de ces théories, disons quelques mots en passant sur le rôle de la stase qui, a été minimisée et que beaucoup d'auteurs invoquent encore, au moins comme cause accessoire, mais essentielle. *Influence de la stase.* On peut penser à *priori* que la stagnation de la bile dans la vésicule est suivie de précipitation de certains de ses éléments, d'autant plus que, comme on le sait, la bile normalement se concentre dans la vésicule. Or, si WHITAKER est arrivé à provoquer expérimentalement la formation d'un calcul dans la vésicule d'un chat chez lequel il a créé une stase artificielle, ce fait se trouve en défaut lorsqu'on examine les résultats d'interventions et autopsies pratiquées chez l'homme.

L'auteur danois ROVSING affirme que dans les cas d'ictère par rétention, déterminé bien entendu par une cause autre que la lithiase, même si l'ictère dure depuis plusieurs mois, on ne trouve jamais lors de l'intervention, lorsque celle-ci est pratiquée, ni à l'autopsie, quand la mort est survenue, de concrétions calculleuses dans la vésicule.

THEORIES PRINCIPALES

1. *Théorie infectieuse*: D'après celle-ci, soutenue surtout par NAUNYN, le calcul serait dû à une infec-

tion localisée à la paroi vésiculaire. Pour MECKEL (1850), le calcul est dû à une hyperproduction de mucosités contenant du calcaire, par inflammation de la paroi vésiculaire. Pour NAUNYN, la lithias biliaire se produirait dans une vésicule à l'état de stase, sans quoi les petites concrétions de myéline qui précèdent les calculs seraient expulsées; elle ne se produit en outre que lorsque la muqueuse est inflammée. Les calculs biliaires à leur premier stade, sont formés de cholestérine. Cette substance n'est pas due à la précipitation de la bile. Elle provient des cellules épithéliales de la muqueuse, gonflées et desquamées sous l'influence de l'inflammation. La chaux a également une origine muqueuse.

Le développement ultérieur du calcul peut, selon NAUNYN, être rapporté à deux processus différents: dépôt de nouvelles couches, infiltration continue des calculs par la cholestérine, qui cristallise ultérieurement.

En France, la théorie de NAUNYN fut reprise par le Professeur GILBERT avec DOMINICI et surtout L. FOURNIER ainsi que par le Professeur HARTMANN et son élève MIGNOT, qui, les uns et les autres, l'appuyèrent sur des recherches précises. Ils ont découvert, au centre des calculs, des microbes, tantôt vivants et susceptibles de donner une culture, tantôt morts, mais cependant reconnaissables, colibacille, bacille d'Eberth,

anaéroies. Ils sont arrivés, de plus à reproduire expérimentalement des calculs par infection de la vésicule.

2. *Théorie chimico-humorale.* — Elle remonte à 1800 avec Mac LURY, de Montpellier. Les calculs se feraient non seulement par suite de l'épaississement de la bile, d'un excès de son acidité et d'une diminution des sels sodiques solvants de la biliruiue, mais encore d'un excès de calcium permettant la formation de bilirubine insoluble.

Théorie de BOUCHARD (1882). La cholestérine, provenant de la substance nerveuse, s'élimine par la bile à raison de 2 à 3 grammes par jour; si son taux est supérieur, elle se précipite dans la bile. Pour que la cholestérine reste en solution dans la bile, il faut que celle-ci contienne en quantité suffisante de la saponine et des sels biliaires de potasse et de soude, sans excès de calcium, et en conservant une réaction alcaline. La précipitation de cholestérine aurait lieu par manque de sels biliaires, par insuffisance des acides biliaires et des bases K et Na; toutes les causes susceptibles d'augmenter l'acidité biliaire peuvent provoquer cette précipitation.

POLICARD affirme que la vésicule biliaire n'est pas seulement un réservoir, mais possède un pouvoir absorbant, en particulier vis-à-vis de l'eau, de la bile, des graisses et de la cholestérine. L'épithélium vésiculaire

desquame à l'état normal, mais plus encore en présence d'une infection. Les cellules épithéliales desquamées sont riches en cholestérine, qui retourne dans la bile. L'absorption de l'eau et le fait qu'une partie de la cholestérine est rejetée dans la bile sous la forme de concrétions intracellulaires augmentent les concrétions de la bile dans la vésicule. Normalement, ces concrétions intracellulaires se dissolvent, mais si la bile est trop riche en cholestérine, il se forme des calculs.

C'est le mérite de CHAFFARD et de son école, d'avoir établi les relations de la lithiase biliaire avec l'hypercholestérinémie. GRIGANT et FLANDIN ont montré que, chez les lithiasiques, la teneur du sang en cholestérine peut atteindre de 3 à 10 grammes pour 1.000, tandis que le taux normal de cholestérine dans le sang est de 1 gr. 40 p. 1.000 Il y a de l'hypercholestérinémie chez la femme enceinte. GONALONS a trouvé une augmentation de cette substance à chaque cycle menstruel (quelques jours avant la menstruation), d'où, pour cet auteur, la plus grande fréquence de calculose chez la femme que chez l'homme.

Les notions nouvelles sur les milieux colloïdaux sont venues apporter des précisions sur le mode de précipitation de la cholestérine. FLANDIN en 1912, a pu reproduire des calculs stériles et il en explique la formation de la façon suivante, en utilisant les travaux de SCHADE :

La cholestérine est dans la bile sous forme d'émulsi-
on en graisse diminue, et avec elle le pouvoir solubili-
sant de la bile pour la cholestérine. Celle-ci rencon-
tre alors les conditions nécessaires pour cristalliser. On
en aura selon la durée et la force du pouvoir solubi-
lisant de la bile, tantôt de petites boules dures avec un
centre de cristallisation, tantôt un calcul plus volumi-
neux qui répond au calcul initial d'ASCHOFF et BAC-
MEISTER.

L'influence de la stase a été faite ailleurs, et nous
savons qu'à elle seule la stase ne peut parvenir à for-
mer des calculs.

La théorie infectieuse est contrebattue par de nom-
breux auteurs, et par des constatations telles que celle
de BACMEISTER qui a provoqué *in vitro* une précipita-
tion de la cholestérine dans une bile stérile.

La théorie chimico-humorale trouve des adversai-
res dans la personne de CHIRAY et BENDA, qui prou-
vent qu'un taux élevé de cholestérine dans le sang et la
bile ne provoque pas nécessairement la formation de
calculs. D'autre part, on peut constater une précipita-
tion de cholestérine dans l'hypocholestérinémie.

b) *Pathogénie et étiologie de la calculose intra-hépa-
tique.*

La lithiase intra-hépatique est-elle une maladie pri-

maire autonome du foie ,ou secondaire à une affection biliaire extra-hépatique?

L'origine intra-hépatique de certains calculs a déjà été admise par THUDICUM qui avait cru voir reproduite dans certains calculs biliaires, l'empreinte des conduits biliaires intra-hépatiques.

CASSAET, encouragé par les observations de FAUCONNEAU-DUFRESNE a décrit dans une observation personnelle des calculs intra-hépatiques extraordinairement nombreux et développés aux dépens des trabécules hépatiques. Les calculs des lobules hépatiques avaient du reste été décrits bien avant par RIEDLINO. Mais ces observations sont discutées par MORGANI. L'analyse chimique montrant une analogie de composition entre calculs biliaires et concrétions trabéculaires, CASSAET en conclue que le foie peut participer à la formation des calculs.

D'autre part, les cas de HAWCHES et de NOGUCHI auraient démontré non seulement l'existence de calculs intra-hépatiques primaires mais encore l'indépendance des calculs intrahépatiques vis-à-vis de la lithiasé extra-hépatiques. « Les calculs étaient libres dans le tissu hépatique et sans aucune relation avec les conduits intra-hépatiques » (NOGUCHI).

Selon FAUCONNEAU-DUFRESNE, la calculosé intra-lobulaire serait possible, mais cette localisation ne serait que secondaire et ne s'observerait qu'après que le

calcul ait perdu tout contact avec les voies biliaires.

HOFFMANN pense que les calculs proviennent d'un dépôt organique dû à un catarrhe des voies biliaires intra-hépatiques, catarrhe favorisé par une stase biliaire. La substance des épithélia des canaux biliaires et de leurs glandes, par suite d'un état inflammatoire, s'imprégnerait de bile, tandis que la cholestérine en excès serait issue soit de la bile, soit des modifications épithéliales présentes.

HOFFMANN nie l'existence des noyaux de concrétions trouvés dans CASSET dans des cellules hépatiques à protoplasme intact.

Nous voyons donc qu'à l'intérieur même du groupe des partisans de l'origine autochtone des calculs intra-hépatiques, il y a divergences : les uns soutiennent que la cellule hépatique elle-même contribue à la formation du calcul; d'autres s'opposent à cette conception et pensent qu'il s'agit du résultat d'une affection des voies intra-hépatiques.

Avant d'aborder la critique des conceptions pathogéniques citées ci-dessus, signalons les avis de trois auteurs, LANGENBUCH, BEER et LANG.

LANGENBUCH pense que les calculs intra-hépatiques sont émigrés de la vésicule.

BEER établit une distinction: seuls les calculs rares qui siègent dans l'arbre biliaire intra-hépatique,

coexistant avec des calculs extra-hépatiques, et présentant la même composition que ceux-ci, peuvent être considérés comme secondaires. Le plus souvent, au contraire, les calculs intra-hépatiques ne se produisent pas par émigration (même s'il existe en même temps des calculs extra-hépatiques). Dans ses recherches personnelles, BEER donne une importance à la stase biliaire et à l'angiocholite, tout en réservant une marge à un facteur indéterminé pour expliquer la formation, non rare, de calculs dans les tumeurs papillaires du foie et dans les voies biliaires absolument indemnes.

En interprétant ses observations personnelles, LANG a cherché à édifier une théorie pathogénique. Pour cet auteur « les différentes *poussées* au niveau des premières voies biliaires, accompagnées de l'intervention du bacille coli, ont contribué à développer de nombreux calculs à distance dans les conduits intra-hépatiques, sans que ceux-ci aient subi l'action directe du colibacille ».

Comme preuve, LANG avance le manque de constatations histologiques de l'existence d'un processus inflammatoire correspondant à l'importance de la lithiase. Il n'existe donc pas de preuve de la formation des calculs intra-hépatiques par un processus pathologique identique à celui qui préside à la lithiase vésiculaire. Les calculs intra-hépatiques se seraient formés

non pas par l'infection directe de l'agent microbien, mais par la propagation d'ondes de « précipitation rythmique » issues des voies extra-hépatiques.

Critique des diverses conceptions pathogéniques.

— Dans l'important travail de A. COSTA, nous relevons ce qui suit :

Quelle position, dit-il, adopter en face des interprétations de CASSAET et de HOFFMANN? Existe-t-il une lithiase intra-hépatique ayant son point de départ dans la cellule hépatique, et non dans les voies biliaires, même intra-hépatiques ? On peut-être en complet accord avec HOFFMANN en discutant la réalité des noyaux de concrétion trouvés par CASSAET dans des cellules hépatiques à protoplasme encore intact. Il est difficile d'admettre que ces « petits calculs » (ainsi qu'HOFFMANN les appelle), se soient développés aux dépens des cellules hépatiques lobulaires; les données morphologiques prouvant cette origine ont certainement été mal interprétées par CASSAET.

En effet, les images de transition, entre les concrétions et les simples infiltrations de pigments biliaires dans les cellules, n'étaient que le résultat des variations quantitatives du pigment intracellulaire pouvant s'accumuler en blocs dans les canalicules biliaires; le protoplasme ne joue ici aucun rôle. La seule preuve

convaincante aurait été apportée par l'aspect des cellules hépatiques en présence de calculs. Mais la cellule décrite par CASSAET rappelait beaucoup les concrétions bilirubiniques et n'avait plus grande ressemblance avec une structure cellulaire. L'origine épithéliale des concrétions intra-hépatiques n'est donc aucunement prouvée par les recherches de CASSAET.

Ni les observations de NAGUCHI, ni celles de HAWCHES n'apportent de preuve histologique d'une telle étiologie. Il serait imprudent de fonder toute une pathogénie sur le fait que « les calculs étaient libres dans les tissus hépatiques et ne présentaient aucune connexion avec le conduits biliaires intra-hépatiques » (NAGUCHI).

Quant à l'interprétation de FAUCONNEAU-DUFRESNE, selon laquelle les calculs pénétreraient secondairement dans les tissus lobulaires et perdraient toute communication avec les voies biliaires, elle semble difficilement acceptable, car il devrait exister alors une réaction dans les tissus ainsi comprimés autour des calculs; en outre, des traces de lésion devraient également être trouvées au niveau des parois des conduits ainsi traversés ou de leurs vestiges. En conclusion, l'origine hépatique des calculs intra-hépatiques n'a jamais pu être démontrée. Dans toutes les observations de ce genre, il s'agirait par conséquent de calculs des voies biliaires.

Ayant exclu la possibilité d'une origine hépatique des calculs nitra-hépatiques, il resterait à déterminer si cette lithiasé a pour cause une atteinte des voies biliaires *intra-hépatiques* ou une affection des voies biliaires *extra-hépatiques*.

Pour pouvoir répondre à cette question, disons qu'il faut faire la différence entre deux formes de calculoses intra-hépatiques: l'une, *diffuse*, est étendue à tout l'arbre biliaire extra et intra-hépatique. L'autre forme de calculose que l'on peut appeler la forme *localisée*, est caractérisée par un calcul solitaire ou par quelques calculs réunis en une zone limitée du foie correspondant à la lésion, avec le reste de l'organe complètement intact. Cette forme localisée se produit toujours dans des conditions particulières (kystes, abcès, néoplasme) et c'est à se demander si ces kystes et tumeurs, en provoquant la stase biliaire, ne seraient pas les seuls reaponsables de la formation de ces calculs intra-hépatiques.

NAGUCHI va plus loin en disant que dans ces cas il s'agit de « faux calculs intra-hépatiques », les calculs ayant pénétré dans le foie par la perforation de la vésicule. Etant donné que NAGUCHI n'apporte aucune preuve anatomique à l'appui de sa thèse, on sera probablement dans le vrai en disant que dans la lithiasé intr-hépatique *localisée*, d'origine autochtone, les voies extra-hépatiques sont généralement indemnes; par

contre, dans la forme intra-hépatique *diffuse*, ces voies extra-hépatiques sont généralement calculeuses. En cas de lithiasse intra-hépatique diffuse, les voies extra-hépatiques sont lésées, soit par des affections chroniques, soit par les conséquences d'affections aiguës.

Dans un cas de COSTA, en l'absence de calculs vésiculaires, l'existence de lésions graves chroniques des parois de la vésicule autorisait à penser que cet organe avait été antérieurement le siège de graves processus inflammatoires aigus.

Mais une question se pose: de ces deux calculoses, extra et intrahépatiques, quelle est la première apparue, ou sont-elles concomitantes?

Le calcul intra-hépatique n'a pu précéder la lithiasse extra-hépatique, puisqu'il n'existe pas de calculose intra-hépatique diffuse avec voies biliaires extra-hépatiques intactes. Au contraire, des observations de sable biliaire intra-hépatique avec calculs extra-hépatiques, relevées dans les diverses autopsies, prouvent que les concrétions intra-hépatiques se forment secondairement aux calculs des gros conduits et de la vésicule. D'autres faits tendent à séparer les deux ordres de lithiasse: parfois, les lésions extra-hépatiques étaient devenues chroniques, alors que le processus était encore dans le stade aigu au niveau des voies biliaires intra-hépatiques. Parfois enfin, la constitution des cal-

culs diffère selon leur localisation extra ou intra-hépatique.

Quant au mécanisme intime de la formation des calculs intra-hépatiques, l'émigration de la vésicule vers le foie, opinion soutenue par LANGENBUCH et BEER, même en ne l'appliquant qu'à un petit nombre de cas, est difficile à admettre.

LANG invoque l'hypercholestérimie (exogène — alimentaire, ou endogène — réticulo-endothéliale) amenant une hypercholestérimie biliaire, d'où dépôt de cholestérine favorisé également par la destruction des agents qui la retiennent à l'état soluble. destruction attribuable au colibacille. Le pigment est précipité en même temps que la cholestérine, d'où formation de calculs dans les voies extra-hépatiques.

Enfin, la progression de l'onde de précipitation rythmique produirait la calculose intra-hépatique, sans intervention directe du colibacille sur les voies intra-hépatiques.

Cette interprétation, même appliquée au cas unique de LANG, ne peut être acceptée sans réserve. Quelques auteurs (CHAUFFARD, GRIGANT) ont démontré que la quantité de cholestérine dans le sang est indépendante de celle de la bile. D'autre part, si l'onde de précipitation rythmique suffisait à produire la calculose intra-hépatique après la formation de calculs

dans les voies biliaires extra-hépatiques, comment serait-il possible que la lithiase intra-hépatique soit si rare par rapport à la lithiase extra-hépatique ?

La conclusion logique des faits permet de poser l'interprétation suivante de la maladie : les calculs biliaires ne se forment que là où les éléments cellulaires de la muqueuse sont dotés d'un pouvoir de réabsorption en présence des acides gras et de l'eau contenue dans la bile. Ceci se produit surtout au niveau des voies extra-hépatiques et chez les individus présentant une dyscrasie spécifique.

Quant aux voies intra-hépatiques, la calculose se localisera dans le début du canal hépatique, dans les canaux biliaires interlobulaires, c'est-à-dire dans le deuxième segment des voies excrétrices, là où le système épithélial possède des éléments à fonction de réabsorption.

Dans les cas de dyscrasie *d'intensité moyenne*, la lithiase existe seulement aux points de stase, là où la bile est dense et visqueuse (vésicule, gros conduits). En présence d'une dyscrasie *intense*, s'exerçant sur une bile dense et stagnante, une réabsorption d'eau et d'acides gras (solvants de la cholestérine), s'effectuant au niveau de l'épithélium biliaire péri et interlobulaire, amèneront les plus graves conséquences, même si l'activité épithéliale reste dans les limites physiologiques.

En outre, l'épithélium restera longtemps normal, et une hyperplasie fonctionnelle ne se produira que tardivement au cours d'une inflammation.

Dans cette phase « d'engorgement biliaire », n'importe quelle lésion des voies biliaires extra-hépatiques précipite la maladie. Même une cholangite lente (UMBER), une infection des premières voies biliaires, pourra être considérée comme la cause initiale de la calculose intra-hépatique. Mais il n'existe pas d'observations dans ce cas, et aucun auteur n'a attribué à la cholangite lente ce rôle dans la calculose intra-hépatique.

Pour résumer les facteurs pathogéniques de la lithiase intra-hépatique :

a) d'une part, une densité dyscrasique anormale de la bile, la stase prolongée de celle-ci dans le foie, auront comme conséquence une augmentation de l'eau et des acides gras de la part de l'épithélium biliaire ;

b) d'autre part, la coexistence de la lithiase extra-hépatique provoquant ou favorisant la dyscrasie et la répercussion colloïdale, plus souvent septique, de la bile stagnant dans les voies biliaires intra-hépatiques, représentent des facteurs pathogéniques vraisemblables de la calculose intra-hépatique diffuse.

III. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A. — LES CALCULS INTRA-HÉPATIQUES

Le *nombre* de calculs intra-hépatiques que l'on trouve lors des interventions, et au cours des autopsies, est très variable. Dans presque tous le cas de calculose intra-hépatique, c'est par dizaines qu'on les trouve dans le foie et au-dessus de son hile. Il existe cependant une forme appelée localisée, à calcul unique, où intervention et autopsie ne nous montrent qu'un seul calcul. Ces calculs ne se forment que dans des conditions spéciales ; ils sont accompagnés soit d'un kyste, soit d'un néoplasme, et assez souvent d'un abcès du foie. COSTA nous rapporte un cas de calcul intra-hépatique à la périphérie d'un cancer du foie, DOMACK un calcul de cholestérine dans un kyste hépatique, HAWCHES et NAGUCHI, un calcul solitaire bilirubinique intra-hépatique extrait chirurgicalement.

Tous les autres auteurs qui, eux, n'ont eu l'occasion de manipuler que des cas de la forme diffuse, nous parlent de quantités importantes de concrétions trouvées par eux dans le foie et dans les conduits intra-

hépatiques. Et à ce sujet notons l'observation de VACHELL et STEVENS dans laquelle nous relevons le chiffre imposant de 520 calculs.

Ces calculs sont de *volume* aussi variable que leur nombre ; le plus gros que l'on ait trouvé jusqu'à présent atteint $6 \times 4 \times 3$ cm. Les concrétions sont généralement de dimensions plus modestes, et l'on peut dire qu'elles vont en moyenne depuis un grain de mil jusqu'au volume d'un pois.

Quant à leur *aspect*, ils peuvent prendre, comme les calculs de la vésicule, toutes les formes. Le plus souvent à facettes, ils sont tantôt arrondis et ovoïdes, tantôt ramifiés en corail, ou encore en semoule.

De *couleur* plutôt sombre, c'est presque toujours le vert brun qui domine. Les calculs cependant dont la composition chimique est uniquement bilirubinique sont franchement noirs, comme le sont en général toutes les concrétions pigmentaires des voies biliaires.

La consistance des calculs biliaires n'est pas uniforme. LAVRIC et KOBE en ont trouvé de durs et rugueux et de très mous s'écrasant facilement en formant une véritable boue biliaire. Tous leurs calculs sont homogènes, sans structure, sans noyau, écorce ni couches stratifiées. Chimiquement, ils sont composés de bilirubine avec des traces inorganiques (calcium).

En ce qui concerne la *composition chimique* des concrétions, tous les auteurs ne trouvent pas la même proportion des éléments qui y sont contenus.

ORTELLI, dans ses observations, LAVRIC et KOBE, dans les leurs, prétendent n'avoir trouvé que de la bilirubine avec pour ces derniers auteurs des traces de calcium.

VACHELL et STEVENS y décèlent 18 % de cholestérine et 38,9 % de bilirubine calcique, LEWINSOHN 48,11 % de cholestérine. Voici en outre l'analyse d'un calcul intra-hépatique d'après FALLON :

cholestérine : grande quantité

acides gras : petite quantité

bilirubine : positive

calcium : positif

phosphates : négatif

Signalons pour terminer la part non négligeable qui revient au calcium dans la composition chimique des calculs intra-hépatiques. Nous en reparlerons dans l'exposé de notre observation n° 1, ces calculs, complètement calcifiés, ayant pu être décelés par nous à la radio.

*
**

B. — LE FOIE DANS LA LITHIASÉ INTRA-HÉPATIQUE

a) *macroscopiquement*. Nous décrirons l'aspect que nous avons constaté dans nos observations. Il existait

d'abord une grosse réaction inflammatoire péri-hépatique constituée par une gangue scléreuse, comprenant le grand épiploon, faisant corps avec la paroi thoracique.

A la coupe, le foie comprenait dans le premier cas une cavité du volume d'une mandarine, dans le second, trois poches du volume d'une noix. Ces poches étaient moulées sur les calculs auxquels le parenchyme adhérait intimement. Il existait, au niveau de ces poches, du pus en assez grande abondance.

b) *microscopiquement*. Dans les régions éloignées des zones d'infiltration des abcès, les altérations paraissaient circonscrites aux espaces de Kinnan : forte augmentation du tissu conjonctif qui s'infilte parfois à l'intérieur des vaisseaux et des voies biliaires, envahissement intense d'éléments polymorphes entre les faisceaux conjonctifs et dans les parois vasculaires. Ces éléments sont surtout du type polynucléaire neutrophiles avec éléments mononucléaires et plasmacellulaires.

Par places, les altérations ont l'aspect de formations nodulaires lymphoïdes. Les lobules hépatiques présents paraissent diminués légèrement de volume, par augmentation du réseau capillaire.

Là où existe une forte stase, les éléments polynucléaires sont nombreux, ainsi que les cellules de Kup-

fer qui correspondent à des phénomènes de réaction et de mobilisation. Les cellules hépatiques présentent des phénomènes de dégénérescence graisseuse. Il y a de la rétention biliaire entre et dans les corps cellulaires.

Au niveau des poches purulentes, les altérations revêtent les caractères bien connus des abcès hépatiques : énormes amas d'éléments du type leucocytes polynucléaires, quantité moins importante d'éléments mononucléaires, dont la partie centrale a subi un processus de nécrose profonde, avec conservation de la périphérie. A ce niveau, l'infiltration purulente pénètre et se prolonge entre les travées cellulaires qui, comprimées, ont pris une disposition lamellaire concentrique. On note par endroits un phénomène d'hypertrophie conjonctive qui tend à former une barrière de tissu de granulation aux progrès de l'infiltration purulente. A l'intérieur de la masse de l'abcès, pas une cellule hépatique n'est reconnaissable, toutes doivent avoir subi une destruction totale.

Les cavités intra-hépatiques qui contiennent des calculs, sans matières purulentes, sont délimitées par des parois particulières en tissu conjonctif fibrillaire qui renferment en leur centre une infiltration réactionnelle plus ou moins abondante. Il n'existe pas de revêtement épithélial. Les amas de pigments biliaires sont en contact direct avec les parois. A ce niveau, les

vaisseaux sanguins ont une paroi épaissie. Dans la masse d'envahissement conjonctif qui encapsule les amas de calculs, on note des formations glandulaires composées de tubes et d'épithélium cubique avec de petits noyaux très colorables. L'aspect histologique de ces formations tubulaires, leur disposition, permettent de penser qu'il s'agit de canalicules biliaires nouvellement formés. A noter qu'ils n'ont aucun rapport de continuité ni de contiguïté avec le tissu hépatique. Les concrétions calculeuses se rencontrent dans les cavités les plus petites avec revêtement épithélial cubique ou cylindrique, partiellement ou totalement détaché, pouvant être considérées comme correspondant aux espaces de Kinnan.

A noter qu'on observe parfois, mais non d'une façon constante, un rapport de continuité entre les foyers purulents et les cavités calculeuses, dans ce sens que des infiltrations parvicellulaires isolées rencontrent les parois cavitaires et y déterminent une pénétration purulente périphérique qui s'étend ensuite par l'extérieur aux grandes cavités purulentes.

C. — L'ÉTAT DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES

Il est vraisemblable que, sauf dans la forme rare dite localisée, à calcul solitaire, ou à plusieurs réunis dans une zone limitée du foie, des calculs vésiculaires et cholédociens accompagnent toujours les calculs in-

tra-hépatiques. Dans nos observations, nous ne pouvons préciser ce point, car dans les deux la gangue inflammatoire n'a pas permis de découvrir la vésicule au cours de l'intervention. Dans l'observation n° 2, l'autopsie n'a pu être faite en raison de la guerre.

Dans les cas publiés, nous relevons les constatations suivantes :

G. C. PARENTI : les voies biliaires intra-hépatiques sont sinueuses, dilatées, remplies de bile jaune dense et obstruées par place par des calculs arrondis, très adhérents, de couleur brun verdâtre.

La vésicule est assez distendue, avec des parois épaissies ; elle est remplie de bile et de *calculs* à facettes. Le cholédoque est également dilaté, son extrémité duodénale est de la largeur d'un petit doigt. On trouve également des *calculs* dans la branche gauche du canal hépatique qui est dilaté et dont les parois sont épaissies.

A. COSTA : au cours d'une des autopsies pratiquées par lui : vésicule et conduits biliaires présentent, au niveau de leurs parois internes, un aspect cicatriciel. Ils sont remplis de concrétions de volume variable. Des concrétions sont disposées en série à l'intérieur des voies biliaires intra-hépatiques dont elles occupent le tiers ou le quart. Le foie est augmenté de volume, sa surface est parsemée de taches de la dimension d'une lentille, de coloration verte, de consistance dure

et non uniforme. A la section, on constate dans la substance hépatique la présence de granulations brunes de la grandeur d'une lentille ou d'un grain de millet, correspondant aux concrétions incluses dans les plus petits conduits biliaires.

Le même auteur donne la description suivante dans une autre de ses observations : le foie pèse 3.700 gr. Les sections parallèles à différents niveaux montrent la diffusion des calculs dans la plus grande partie du foie, tout au long des ramifications de l'arbre biliaire. L'aspect granuleux du parenchyme est dû à la présence de ces multiples concrétions et de noyaux jaunâtres entourant les travées conjonctives qui, à certains endroits, apparaissent molles et roses ; à d'autres, elles ont un aspect blanc et tendineux.

La vésicule est distendue par une bile liquide jaune et par des calculs, la paroi est épaissie et la muqueuse atrophiée.

Dans le canal hépatique se trouve un gros calcul cylindrique, ovoïde, rugueux comme ceux trouvés dans le foie. Un autre calcul de même aspect se trouve dans le cholédoque.

Pour être plus complet, nous allons rapporter quelques autres observations de lithiasé intra-hépatique avec calculs dans le cholédoque et rien dans la vésicule et enfin un cas d'un intérêt pathogénique considérable dans lequel l'auteur nous relate l'apparition

de concrétions intra-hépatiques chez un sujet préalablement privé de sa vésicule.

*Cas de lithiase intra-hépatique
avec calculose cholédocienne seulement :*

Cas de Lavric et Kobé : Autopsie du sujet âgé de 31 ans. Foie gros et dur. Adhérence au niveau de la veine porte hépatique. Dilatation du cholédoque dans sa partie craniale avec calcul qui siège dans sa partie caudale intra-hépatique. *Pas de calculs vésiculaires.* Le foie est parcouru de canaux biliaires très dilatés, dont l'épaisseur atteint parfois les dimensions d'un pouce et même d'un œuf. Partout se trouvent des concrétions noires, parfois ramifiées, en corail, dans les voies étroites. Dans les canaux dilatés, elles ont une forme ovale ou ronde.

Cas de Vachell et Stevens, avec lithiase intra-hépatique et cholédocienne, vésicule intacte.

Autopsie : le foie pèse 2.750 gr. Il existe un abcès à sa face supérieure, entre celle-ci et le diaphragme. Toute la surface hépatique est couverte de petites bosselures dues aux calculs sous-jacents. Il existe en outre de nombreux abcès. La vésicule est normale, non enflammée ; elle ne contient ni calcul, ni bile. *Le canal hépatique et l'extrémité supérieur du cholédoque* sont très dilatés. On y trouve plus de cent concrétions. Les canaux intra-hépatiques sont également très dilatés, ils renferment des calculs, de la bile, des mucosités. Aucun point du foie n'était normal.

Rapportons enfin le cas de FIGUERAS où les calculs intra-hépatiques ont pu se former en l'absence de la vésicule, avec obstruction complète du cholédoque.

Une femme, opérée (cholécystectomie), présente une fistule biliaire persistante et une obstruction du cholédoque. Par la fistule s'écoule d'abord une bile de coloration normale, par la suite de la bile blanche. Etant donné que la malade n'a plus sa vésicule, que le cholédoque est obturé et qu'il y a de l'ictère, on doit penser à une obstruction du canal hépatique. Il n'est pas douteux que la bile blanche ne se soit formée dans le canal intra-hépatique.

Après de multiples complications, la femme meurt. A l'autopsie, on constate la présence de calculs hépatiques dans toutes les ramifications des conduits hépatiques, jusque dans les rameaux les plus fins de la branche gauche. Dans les conduits les plus gros siègent des calculs volumineux à facettes, disposés en véritables chapelets ; dans les plus fins canalicules lobulaires, on trouve de très petits calculs pigmentaires.

Il n'était pas dans notre intention de refaire ici la pathogénie qui a été vue précédemment. Nous avons simplement voulu, par quelques faits concrets, montrer combien est fréquente la présence de calculs extra-hépatiques dans les lithiases intra-hépatiques.

Abstraction faite de la forme localisée de la lithiasé intra-hépatique, considérée d'ailleurs par quel-

ques auteurs comme une fausse calculose ,et du cas de FIGUERAS cité ci-dessus, on peut dire que là où il y a concrétions intra-hépatiques, il y a toujours des calculs extra-hépatiques qui les accompagnent.

IV. — SYMPTOMATOLOGIE

Nous pouvons distinguer deux phases dans la symptomatologie de la lithiase intra-hépatique :

1. — Phase où la lithiase intra-hépatique n'est pas manifeste et où les symptômes sont ceux de la lithiase en général ou des calculs cystiques, vésiculaires, cholédociens en particulier. Elle se manifeste donc par :

des coliques hépatiques,
de l'ictère,
des poussées infectieuses d'angiocholite,
des troubles dyspeptiques variés.

Quelquefois même, au cours de cette phase, les malades ont été opérés et ont subi une cholécystectomie, un drainage de la vésicule, un drainage du cholédoque.

Les suites opératoires sont variables : tantôt le malade guérit et rechutera au bout de plus ou moins longtemps au moment de la seconde phase. Tantôt le malade fait une complication qui traduit la lithiase intra-hépatique, complication qui se manifestera par infection, hépatite, fistule biliaire.

2. — Phase de la lithiase intra-hépatique proprement dite. Il existe deux formes essentielles : l'angiocholite et l'abcès du foie.

a) *Angiocholite*. La suppuration aiguë des voies biliaires se traduit avant tout par de la fièvre ; celle-ci affecte plusieurs formes. Le premier type est constitué par la fièvre hépatalgique, caractérisée par un accès intermittent rappelant la fièvre paludéenne, avec les trois stades de frisson, de chaleur et de sueur ; ce dernier stade manque pourtant fréquemment. Ces accès se répètent à chaque crise douloureuse.

Le second type correspond à la fièvre intermittente hépatique de MONNERET et CHARCOT ; CHAUFFARD l'a appelé bilioseptique pour bien en marquer l'origine infectieuse et pour indiquer l'analogie avec les autres fièvres intermittentes symptomatiques, dues à une rétention septique, comme par exemple la fièvre uroseptique. Le malade est pris brusquement le soir ou dans la nuit d'un accès fébrile, débutant par un frisson violent et une sensation de froid intense ; le stade de chaleur survient ensuite : alors le facies est vultueux, le pouls fréquent, dur, tendu, la température monte à 40° ; puis arrive le stade de sueurs et la température redevient normale. La durée de l'accès varie entre 6 et 12 heures ; l'examen du sang, fait pendant la période fébrile, montre une leucocytose de 18 à 20.000 globules blancs, dont le plus grand nombre est

formé de polynucléaires. L'hémoculture permet parfois d'isoler l'agent pathogène, streptocoque, colibacille, anaérobie. Les accès se répètent parfois régulièrement suivant le type tierce ou quarten et cela pendant une longue période.

Dans une troisième forme, enfin, les poussées fébriles ne sont pas séparées par des périodes franchement apyrétiques ; c'est le type rémittent. Chez les vieillards et les cachectiques, la fièvre peut manquer et même être remplacée par de l'hypothermie.

L'ictère, ou plutôt le *subictère*, est un symptôme fréquemment observé ; il n'est jamais très accentué. Il s'accompagne de l'élimination par les urines de pigments et de sels biliaires ; les matières sont, suivant le cas, colorées ou décolorées. Aux périodes avancées de la maladie, la jaunisse manque souvent, ce qui montre bien qu'elle n'est pas due à la lésion elle-même, mais que, comme dans les ictères infectieux, elle est liée à la nature du germe causal et à ses propriétés chimiotactiques vis-à-vis de la bile.

A la *palpation*, on trouve un foie volumineux et très douloureux. Parfois, on arrive à percevoir la vésicule ; mais, le plus souvent, la main est arrêtée par un plastron péritonéal, traduisant la réaction de la séreuse péri-vasculaire. La rate est assez souvent augmentée de volume et perceptible à la percussion.

L'évolution est variable : la répétition des accès

fébriles, les troubles digestifs qui les accompagnent, déterminent un état d'amaigrissement et de cachexie qui peut conduire le malade à la mort. La guérison pourtant n'est pas impossible ; mais bien souvent elle sera compromise, lorsqu'on n'intervient pas à temps, par une des nombreuses complications qui peuvent être locales ou générales.

Les complications locales consistent en abcès du foie qui se traduisent par l'hépatalgie, une augmentation du volume et des accès fébriles. Les autres complications locales sont la péritonite généralisée ou localisée, l'abcès sous-phrénique avec ou sans pleurésie, la péritonite sous-hépatique qui peut se compliquer de fistules, la pyléphlébite, l'appendicite enfin, due à la propagation du processus morbide, soit par le péritoine même, soit par les lymphatiques.

Les complications générales relèvent de la *septicémie*. La plus fréquente est l'endocardite mitrale, qui peut elle-même devenir la cause de nouvelles inflammations à distance par dissémination d'embolies septiques. On peut encore observer des néphrites, des pleurésies, des broncho-pneumonies et même des abcès du cerveau.

b) *Abcès du foie*. Les quatre signes constants de l'abcès du foie sont : les modifications de la température, les altérations de l'état général, la douleur et la tumeur.

La température. La fièvre est un symptôme constant, mais elle est très variable dans son intensité et ses modalités. Cette variabilité, qui en est un caractère essentiel, s'observe d'ailleurs non seulement d'un malade à l'autre, mais aussi chez le même sujet, sans qu'aucun fait anatomo-clinique nouveau puisse l'expliquer.

Au début surtout, elle est annoncée par de vagues frissons et s'accompagne d'une sensation intermittente de chaleur ; la peau est sèche, le visage vultueux, le pouls est tendu et accéléré ; sa marche est remittente ; habituellement peu marquée ($38^{\circ}5$ à 39°), elle présente des paroxysmes nocturnes avec agitation et angoisse passagère ; le tout se termine par une sudation abondante.

Dans le courant de la maladie, on la voit se manifester sous l'aspect d'accès fébriles qui sont précédés de frissons plus ou moins intenses et aboutissent à des sueurs froides et visqueuses. Chez certains, ils se reproduisent plusieurs fois dans la journée ; ils sont alors subintrnats et les frissons d'un deuxième accès viennent se greffer sur le stade de sudation du précédent. On a ainsi une courbe composée d'alternatives de ressauts et d'accalmies qui se succèdent. Même dans ces cas, l'hyperthermie n'est pas excessive, sauf à l'approche de la mort, où elle peut atteindre 40 et même 41° .

L'état général est toujours plus ou moins altéré au cours de cette affection. Ces modifications ne sont pas uniformes; elles varient avec l'état et l'évolution de la maladie. Dans les cas d'atteinte aiguë, c'est un tableau sombre et grave que nous aurons devant les yeux. Le malade présente de l'agitation, de l'affaissement général, de la gêne respiratoire, accompagnée de toux sèche; la fièvre est continue ou prend le caractère rémittent; le pouls est rapide, plein, tendu. Le faciès est ou vultueux, ou pâle, le visage traduit de l'angoisse douloureuse; les conjonctives sont légèrement teintées de jaune. Le côté droit est immobile. L'hypochondre est volumineux et résistant; la percussion, qui réveille la douleur ou l'exaspère, révèle de l'hypertrophie hépatique. Ajoutons l'état saburral de la langue, une soif intense, des vomissements, des urines rares et hautes en couleur.

Dans la forme chronique, l'état général, tout en étant sérieux, s'aggrave par à-coups avec des périodes intermittentes d'accès et d'accalmies. L'hypertrophie hépatique s'accusant petit à petit, elle est accompagnée d'une sensation de pesanteur douloureuse, qui entraîne de la gêne respiratoire et s'exagère par les mouvements d'inspiration. Ces phénomènes ont un retentissement direct sur le fonctionnement des voies digestives : on note de l'inappétence et de l'irrégularité des déjections. De temps en temps, la douleur hépatique

s'exaspère; elle devient aiguë et pongitive; l'hypochondre se tend davantage qu'à l'état habituel; le malade présente en même temps une toux sèche incessante qui le fatigue et empêche le sommeil; la fièvre se rallume, habituellement précédée de frissons.

Il est tout à fait exceptionnel que le symptôme *douleur* manque dans l'affection d'abcès du foie. Son intensité est essentiellement variable. Parfois très aiguë d'emblée, la douleur n'atteint souvent son maximum qu'après plusieurs jours. Elle est souvent circonscrite et sourde, plutôt sensation de pesanteur douloureuse que douleur à proprement parler, quitte à devenir diffuse ultérieurement et à s'irradier dans la plus grande partie de la région hépatique.

Bien souvent aussi cette douleur est vive, aiguë, pongitive, lancinante soit d'emblée, soit progressivement; elle s'accroît par la toux, l'inspiration, le changement de position tout en conservant son maximum en un point précis, elle s'irradie tout autour, parfois au loin, vers l'abdomen, voire même dans la partie supérieure de la cuisse.

Enfin cette douleur, qui peut être continue, est le plus ordinairement sujette à des intermitences, à des accalmies et à des paroxysmes très violents.

Disons, pour terminer cette question, que la douleur hépatique s'accompagne fréquemment d'une douleur réflexe qui siège au niveau de l'épaule droite

et des muscles du cou. Elle apparaît généralement en même temps que la douleur hépatique et l'accompagne; elle lui survit parfois. Dans d'autres cas, elle la précède, ou encore elle la remplace. Son intensité est variable, depuis le simple engourdissement jusqu'à la douleur aussi aiguë que le point de côté hépatique.

La *tuméfaction* du foie se forme soit lentement et progressivement, soit au contraire d'une façon assez brusque. Minimale, elle n'est perceptible qu'à la palpation et à la percussion; quand elle est très accusée, elle est visible à la seule inspection : l'hémithorax et l'hypochondre du côté droit sont le siège d'une voussure uniforme; les espaces intercostaux sont élargis et leur dépression naturelle est effacée.

L'hypertrophie varie évidemment avec le stade de l'affection, mais aussi suivant les dimensions, le siège et le nombre des abcès.

Enfin, il faut savoir que le volume du foie peut paraître normal, malgré la présence d'abcès, même multiples; des abcès profonds peuvent en effet évoluer sans amener de déformations notables.

Après avoir donné les quatre signes cardinaux de l'abcès du foie, disons qu'une fois le diagnostic fait, c'est à l'intervention que l'on constate que l'origine de cet abcès est *un calcul intra-hépatique*.

La *radiologie* enfin, bien qu'infructueuse dans la

majorité des cas de calculose, peut quelquefois donner de bons résultats, et ceci grâce à la teneur élevée de quelques calculs en sels de calcium. Dans l'observation n° 1, par exemple, nous avons eu affaire à un calcul très visible à la radio.

V. — DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la lithiasc intra-hépatique est très difficile, et n'est pratiquement jamais fait. C'est une trouvaille d'autopsie ou quelquefois d'intervention chirurgicale pour abcès.

1°. — *Au cours de la première phase*, rien ne permet cliniquement de suspecter un calcul intra-hépatique. Le diagnostic est celui d'un calcul vésiculaire, cystique ou cholédocien.

Au cours de l'opération, on peut, par cathétérisme, constater l'existence de calculs dans les branches droite et gauche du canal hépatique (qui sont des branches extra-hépatiques), mais rien ne permet de faire le diagnostic de concrétions intra-hépatiques. D'ailleurs, à cette période, l'abord du calcul serait impossible.

2°. — *Au cours de la deuxième phase* : il faut faire le diagnostic soit d'un gros foie, soit de l'étiologie d'un abcès du foie.

a) *Diagnostic d'un gros foie*. Il faudra penser au foie cardiaque dans tous les cas où « faisant l'accor-

déon », son volume est en relation avec l'état du cœur. Le foie augmente à chaque crise d'asystolie, et reprend son volume normal dès que le cœur se régularise.

En faveur du *cancer* on notera l'âge (40 à 50 ans), l'intensité de l'ictère, qui fonce progressivement et sans rémission, la décoloration totale des matières, enfin la perception fréquente d'une vésicule biliaire distendue.

En présence d'une grosse rate et d'un gros foie sans fortes irrégularités chez un malade avec des antécédents éthyliques importants, on soupçonnera la cirrhose hypertrophique simple de HANOT-GILBERT.

Dans le cas d'un kyste hydatique du foie, l'hépatomégalie sera régulière avec voussure localisée si son développement est antérieur. La réaction de Weinberg sera souvent positive. L'état général est longtemps conservé.

Le diagnostic peut être confirmé par l'image radiologique.

b) *Diagnostic étiologique d'un abcès du foie.*

Dans plusieurs cas, on a pris l'abcès du foie pour une *cholécystite suppurée*. Cependant le siège bien localisé de la douleur à la région vésiculaire, le siège de la tuméfaction et de la défense musculaire, la notion d'antécédents lithiasiques ou d'une fièvre typhoïde antérieure, peuvent aider au diagnostic. Les procédés

radiographiques actuellement connus achèvent la confirmation.

Pour qu'il n'y ait pas de confusion entre abcès et kyste hydatique infecté du foie, il faut souvent avoir recours à la ponction qui, dans ce dernier cas, ramène un pus blanchâtre ou jaunâtre qui diffère totalement du pus hépatique.

Dans le cas d'hépatite amibienne suppurée, enfin, on trouvera des kystes amibiens dans les selles, de la polynucléose sanguine succédant à l'éosinophilie. La thérapeutique par l'émétine contribuera à la rétrocession de l'abcès.

Diagnostic radiologique.

En cas de calcul intra-hépatique visible, on saura différencier l'ombre vésiculaire et rénale. Comme pour tous les diagnostics différentiels, nous procéderons ici aussi par voie d'élimination, et c'est seulement après avoir écarté l'existence des images vésiculaires et rénales que nous pourrons conclure à la présence du calcul dans le foie ou dans les conduits intra-hépatiques.

Calcul vésiculaire. Si la technique de la cholécystographie a été pratiquée correctement, et si la fonction de concentration de la bile de la vésicule est plus ou moins conservée, on voit se détacher l'ombre distincte du calcul, visible sur le fond opaque de la vésicule.

L'image de la vésicule sera plus ou moins reconnaissable sur la radiographie dans les cas où il y aurait soit suppression fonctionnelle de la vésicule, soit oblitération du canal cystique. Dans ces cas, il est recommandable de substituer la voie intra-veineuse à la voie buccale pour l'absorption du tétraïode et de refaire la radiographie. Si l'image de la vésicule reste négative, on aura recours à l'ensemble des signes cliniques pour reconstituer le diagnostic.

Quant au *calcul rénal*, qui peut prêter à confusion avec l'intra-hépatique, il importe de ne pas se contenter d'un seul examen radiologique; il convient de faire les radiographies en série comme le font les Américains, et de ne jamais établir un diagnostic basé sur un seul signe.

VI. — TRAITEMENT

On n'a à intervenir, comme dans nos deux observations, qu'à l'occasion d'un abcès hépatique compliquant le calcul.

La laparotomie comporte une incision variable suivant la localisation de la tuméfaction. On libère le foie de la gangue inflammatoire qui l'entoure.

On ponctionne, et si l'on retire du pus, on fera une couronne de points rattachant le foie au péritoine, ou au péritoine et aux plans pariétaux, de façon à isoler la région sur laquelle on va intervenir de la grande cavité péritonéale.

A l'aide du bistouri électrique, on ouvre le foie en se guidant sur l'aiguille de ponction.

Lorsqu'on est dans la cavité, on pratique l'ablation du calcul au doigt et à la curette.

On ne manquera pas de vérifier s'il n'y a pas d'autres calculs voisins. On placera un drain et une mèche dans la cavité, et on suturera en un seul plan aux crins ou au fils de bronze.

VII. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

Madame H... âgée de 60 ans, entre à l'hôpital en juillet 1939 pour une tuméfaction douloureuse de l'hypochondre droit, et une température élevée.

Cette malade était bien portante jusque là; en particulier elle n'avait jamais accusé le moindre symptôme traduisant la souffrance du foie ou des voies biliaires.

Examen. A l'inspection, une voussure évidente soulève le rebord costal droit et la région sous-costale.

La palpation met en évidence une augmentation de la chaleur locale et une masse qui possède les caractères suivants : elle soulève les derniers espaces intercostaux et s'étend sur un travers de main au-dessous du rebord costal; elle est dure, de consistance presque osseuse; elle fait corps avec la paroi qui est d'ailleurs œdématiée; elle est douloureuse; elle est diffuse sans limites nettes.

Radiographie. Sans préparation, la radiographie montre l'existence d'une image opaque arrondie de 5 centimètres de diamètre environ. Sur le cliché de face, elle se projette vis-à-vis de l'apophyse transverse de la deuxième lombaire. Sur le cliché de profil, on la situe près de la paroi antérieure du corps.

La cholécystographie ne montre pas la vésicule injectée.

Au point de vue général, la malade est amaigrie et très fatiguée. La température oscille entre 38° et 40°. Leucocytose : 25.000.

Intervention. Anesthésie générale au cyclopropane. Incision transversale sous le rebord costal. On traverse les tissus œdématisés et indurés. On arrive sur une gangue inflammatoire qui fait corps avec la paroi et le foie. On ponctionne au centre et l'on retire un pus couleur chocolat.

On incise la paroi antérieure de l'abcès. Cette incision conduit dans une cavité hépatique profondément située. Cette cavité est remplie par un calcul du volume d'une mandarine, unique, friable comme une coquille d'œuf. Le calcul est extirpé.

Drain, mèche. La péri-hépatite n'a pas permis d'explorer la vésicule ni les voies biliaires.

Les suites opératoires ont été excellentes. Au bout de deux mois, la plaie est cicatrisée. Depuis lors, la malade a repris ses occupations et ne souffre plus.

Les circonstances actuelles nous privent, au moment de la rédaction de ce travail, des documents relatifs à l'analyse du calcul et à l'examen histologique de la biopsie hépatique, qui avaient été effectués au moment de l'intervention.

OBSERVATION II
(Docteur H. MILHIET.)

Mme X... entre à l'hôpital en mars 1940. Agée de 55 ans, elle a été assez bien portante jusqu'à il y a un an. On retrouve dans ses antécédents quelques troubles dyspeptiques banaux, mais elle n'a jamais présenté ni ictère, ni coliques hépatiques.

Depuis un an, elle se plaint de douleurs presque continues dans l'hypochondre droit. Elle a maigri beaucoup et se trouve très fatiguée.

Examen : malade très asthénisée, très amaigrie, légèrement subictérique. A l'inspection, on constate l'existence d'une voussure au niveau du rebord costal droit et de l'hypochondre. A la palpation, on perçoit une masse dure sous le rebord costal qu'elle déborde de 10 cm. Elle s'étend jusqu'à la région épigastrique. Il est difficile de délimiter exactement ses contours et en particulier il n'y a pas de brod inférieur net. Elle est dure, douloureuse, mate à la percussion.

Les examens de la boratoire montrent une leucocytose à 25.000 avec polynucléose, sans éosinophilie avec azotémie à 0,75. Ils montrent surtout que la malade est atteinte d'un diabète important, mais sans acidose urinaire.

En présence de ce tableau clinique, bien des diagnostics sont soulevés : lithiase avec péricholécystite, abcès du foie, cancer du foie, kyste hydatique suppuré. C'est à ce dernier diagnostic que nous donnons la préférence.

En raison de la guerre, une cholécystographie n'a pu être faite.

La malade est préparée à l'opération par les injections de sérum et l'insuline.

Intervention. Incision verticale sur le bord externe du grand droit. La masse perçue est constituée par une masse inflammatoire périphérique, constituant une véritable gangue, et contenant l'épiploon. On libère assez difficilement la face supérieure du foie et son bord inférieur. On constate l'existence d'une voussure sur la face antérieure du foie. On ponctionne et l'on retire un pus roussâtre.

Une couronne de points fixe le foie au péritoine pariétal. On incise sur la voussure et l'on ouvre l'abcès, qui contient un verre à bordeaux de pus.

Dans l'intérieur de la cavité, on trouve deux calculs du volume d'une noix, friables et fortement adhérents à la poche de l'abcès. Ils sont enlevés. Un drain et une mèche sont placés dans la cavité. La plaie, dans sa partie basse, est partiellement suturée en un plan.

L'importance de la réaction inflammatoire ne nous a pas permis d'examiner la vésicule et le canal cholédoque.

Suites opératoires. Au huitième jour, la malade fait une infection gangréneuse de la paroi. Malgré le traitement par l'insuline, elle meurt d'un coma diabétique en trois jours.

En raison de la guerre, l'autopsie a été faite par un élève très jeune. Il n'a pu découvrir la vésicule ni les

canaux biliaires; si bien que nous ignorons s'il y avait simultanément une lithiase extra-hépatique. Par contre le foie a été coupé, et aucun autre calcul, aucune autre cavité suppurante, n'ont été entrevues.

CONCLUSIONS

I. — La lithiase biliaire intra-hépatique, d'une extrême rareté, ne paraît en relation ni avec l'âge, ni avec le sexe.

II. — Les calculs intra-hépatiques, comme ceux de localisation extra-hépatique, ne paraissent se former qu'aux points où les éléments cellulaires de la muqueuse sont dotés d'un pouvoir de résorption en présence des acides gras et de l'eau contenue dans la bile.

III. — On a cherché à appliquer à la pathogénie de la lithiase intra-hépatique les théories infectieuses et chimico-humorales émises pour la lithiase extra-hépatique. Il semble cependant que les facteurs pathogéniques de la lithiase intra-hépatique *diffuse* les plus vraisemblables soient : la densité dyscrasique anormale et la stase prolongée de la bile, favorisées par la coexistence de la lithiase extra-hépatique.

IV. — La symptomatologie est la suivante :

Dans la phase atypique, les signes de lithiase hépatique en général, coliques hépatiques, ictère et sub-ic-

tère, poussées infectieuses d'angiocholite, troubles dyspeptiques variés, font porter le diagnostic de calcul vésiculaire, cystique ou cholédocien;

Dans la phase de lithiasé intra-hépatique proprement dite, on aura à rechercher l'étiologie de l'angiocholite ou de l'abcès du foie existant.

V. — Le traitement est uniquement chirurgical, et consiste en l'ablation du ou des calculs.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
CUNEO

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

ADAÖ (L.). — Un caso curioso de calculose hepatica. (*Med. Contemp. Lisb.* LIII : 355-358, 1935.)

AMIOTTI (J.-L.). — Litiasis intra-hepatica. (*Rev. cir. Buenos-Aires* XVII : 332-344, 1938).

BARTH (V.-W.). — Intrahepatisch Cholelithiasis und deren Behandlung durch langdauernde Hepaticus-drainage. (8° *Leipzig*, 1917).

BECK (C.). — On the detection of calculi in the liver and gallbladder. (*N. Y. Med. J.* LXXI : 73-77, 1900).

BERR (E.). — Intrahepatic colelithiasis. (*Arch. klin. Chir.* LXXIV : 115-152, 1904).

BENEDETTI (P.). — Contributo allo studio delle epatiti croniche biliari; sclerosi del fegato da colangite e colostasi con splenomegalia e con reperto di calcoli nei dotti biliari intra e extraepatici. (*Arch. pat. clin. med.* XVIII : 293-337, 1938).

BJORKLUND (A.). — Un cas de cholélithiase intra-hépatique avec néphrolithiase concomittante. (*Allm. sven. Lak.* Stockholm II : 321-327, 1905).

BRULÉ, LEVEUF, STÉHELIN. — Lithiase biliaire intra-hépa-

tique. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.* LIII : 1022-1026, 1929).

CHIRAY (M.), ALBOT (G.), THIÉBAUT (F.), DEMARTIAL (L.).

— Un cas de lithiase intra-hépatique sans lithiase vésiculaire. (*Ann. anat. path.* XV : 88-92, 1938).

COSTA (A.). — Rare forme di calcolosi intraepatica. (*Policlin. sez. med.* XXXVI : 88-11, 1929).

DAGNINI (G.). — Calcolosi diffusa intraepatica. (*Bull. sc. med. Bol.* CXI : 166-195, 1939).

DAY (E.-A.). — Biliary calculus removed from liver; specimen and history. (*Brooklyn Med. J.* XIV : 497, 1900).

DISTÉFANO (G.). — Calcolosi intraepatico in soggetto con fistola colecisto-duodenale. (*Policlin. sez. chir.* XLII : 500-508, 1935).

DRAPER (G.). — A case of intrahepatic biliary calculi with fatal colonbacillus pyemia. (*Proc. Path. Soc. Phil.* XIII : 16-20, 1910).

ERDMANN (J.-F.). — Intrahepatic stones. (*Internat. Clin.* III : 131-133, 1918).

ESDRA (C.). — Contributo alla diagnosi radiologica della calcolosi epatica. (*Atti Congr. ital. radiol.* III : 142, 1921).

FALLON (M.-F.). — Intrahepatica cholelithiasis. (*New. Engl. J. Med.* CCVIII : 1291-1294, 1933).

FINOCHIETTO (E.). — A proposito de un caso de litiasis

- unicamente intra-hepatica. (*Sem. Med.* XXVIII : 573, 1921).
- GALAVOTTI (B.). — Su una forma di sclerosi biliare epatosplenomegalica con reperto di calcolosi intraepatica. (*Bull. sc. med. Bol.* CIX : 319-344, 1937).
- GAMNA (C.). — Il fegato litiasico. (*Rass. clin. sc.* XI : 171-176, 1933).
- GENWIT (J.). — Ueber einen Fall von Gallensteinen in den intra-hepatischen Gallengängen. (23 pp. Bonn 1918).
- GIULIANI (G.-M.). — L'ipercolesterinia nella patogenesi della calcolosi epatica. (*Arch. ital. Chir.* XXXIX : 61-90, 1935).
- HAWKES (F.). — A case of intrahepatic calculi; removal, drainage. (*Med. Surg. Rep. Presb. Hosp. N. Y.* VII : 230-234, 1906).
- HEITZ-BOYER. — Calcul intra-hépatique révélé par les rayons X au cours de l'intervention; intérêt de la radiochirurgie viscérale. (*Bull. Mém. Soc. nat. Chir.* LXI : 924-937, 1935).
- HEUSER (C.). — Litiasis biliar intrahepatic en radiografica. (*Rev. as. med. argent.* XXXVII : 588-590, 1924).
- JUDD (E.-S.), BURDEN (V.-G.). — Intrahepatic cholelithiasis. (*Surg. Gyn. Obst.* XLII : 322-325, 1926).
- KAUSCH (W.). — Unheilbare Gallensteine (Lebersteine). (*Med. Klin.* XXIII : 867, 1927).
- KLEINKNECHT (A.). — Sur la lithiase intra-hépatique.

- (*Proc. Verb. Congr. franç. Chir.* XXX : 358-363, 1921).
- LANG (C.-A.). — Rara calculosi intraepatica. (*Policlin. sez. med.* XXXIV : 24-33, 1927).
- LEFOURNIER. — Calcul du foie. (*Bull. Mém. Soc. radiol. méd.* V : 242, 1913).
- LEGRY (T.). — Noyaux calcaires du foie. (*Progrès Méd.* XXVII : 129, 1911).
- LEWISOHN (R.). — Intrahepatic colelithiasis. (*Ann. Surg.* LXIII : 535-540, 1916, LXXVI : 283, 1922).
- LOEPER, RAVIER (J.), TONNET (J.). — Un cas de panlithiasie biliaire. (*Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.* LII : 1243-1247, 1928).
- MAC INDIE (A.-H.). — Intrahepatic lithiasis associated with multiple internal biliary fistulas. (*Surg. Clin. North Am.* VI : 1233-1240, 1926).
- MAIOCCHI (A.). — Sopra un caso di epaticotomia per calcolo. (*Clin. Chir.* XIX : 145-151, 1911).
- La calculosi dei dotti biliari intraepatici. (*Bull. mém. Soc. piém. Chir.* III : 928-943, 1933).
- MALLET-GUY (P.), FROMENT (R.), DAMEZ (M.). — Le diagnostic radiologique de la lithiasie biliaire intra-hépatique. (*Rev. méd. chir. mal. foie* XI : 97-115, 1936).
- NAGUCHI (Y.). — Ueber einen Fall von solitärem, durch operation entfernten intrahepatischen Gallensteinen. (*Arch. klin. Chir.* XCVI : 633-640, 1911).
- ORTELLI (G.-A.). — Considerazioni sulla calculosi intra e

extra epatica tratte da un materiale di 50.000 autopsies. (*Med. ital.* XIII : 385-418, 1932).

PARENTI (G.-C.). — Calcolosi intraepatica complicata da ascessi multipli, *Rif. Med.* XLVII : 1031-1034, 1931).

PI FIGUERAS (J.), ARTICA (V.). — Un caso de lithiasis intra-hepatica. (*Med. Ib.* XXIX : 549-551, 1935).

— La litiasis intra-hepatica como causa de pseuso-recidivas despues de las operaciones de vias biliares. (*Rev. cir.* Barcelona X : 422-454, 1935).

PUESTOW (C.-B.). — Intrahepatic calculus with localized abscesses of liver. (*Surg. Clin. North Am.* XIV : 947-950, 1934).

RICCI (F.). — Emorragie digestive a ripetizione in malati senza lesioni gastriche ed emorragie digestive nella calcolosi del fegato. (*Policlin. sez prat.* XXXVI : 659-662, 1929).

RUFANOV (I.-G.). — Calculus of the liver. (*Ann. Surg.* CIII : 321-336 et 580-594, 1936).

SAN MARTIN, COPELLO. — Litiasis intrahepatica. (*Boll. Soc. cir. Buenos-Aires* VIII : 318-324, 1934).

SILBER (S.). — Fall von primärer intrahepatischer Gallensteinbildung. (*Berl. klin. Woch.* LI : 18, 1914).

SMITH (W.-M.). — Nest of gall-stones in the liver tissue. (*N. Y. Med. J.* LXVII : 1065, 1903).

STINCER (E.). — Litiasis intrahepatica. (*Rev. med. cir. Habana* XXXI : 190-192, 1926).

- STOIA (I.-C.). — Calcul hépatique, séquelle de cholécystectomie. (*Spitalul LV* : 21-23, 1935).
- TEREBINSKIJ (N.). — Eine seltene Form eines Gallensteines. (*Zbl. Chir.* LIV : 2392-2394, 1927).
- TINTI (M.). — La flora batterica del succo duodenale nelle calcolosi epatiche. (*Riv. crit. clin. med.* XXV : 1, 33, 1924).
- UMBER. — Le foie lithiasique. (*C. R. Cong. Int. Lith. bil.* II : 123-144, 1932).
- UPHAM (R.). — Hepatolithiasis. (*Bull. N. Y. Med. Coll. Flower et Fifth Av. Hosp.* II : 21-28, 1939).
- VACHELL (H.-R.), STEVENS (W.-M.). — Case of intrahepatic calculi. (*Brit. Med. J.* I : 434-436, 1906).
- VOLPE (V.). — Calcolosi intraepatica solitaria rilevata mediante l'indagine radiologica. (*Radiol. Med.* XX : 26-32, 1933).
- WACHTEL (R.). — Die Behandlung der Lebersteine. (*Berl.* 23 pp. 1929).
- WATSON (F.-C.). — Intrahepatic Cholelithiasis. (*Journ. Tennessee Med. Ass.* XV : 109-112, 1923-1924).
- WEBER (F.-P.). — Case of intrahepatic cholelithiasis, with acute necrotic changes in the liver and renal convoluted tubules following ether-anaesthesia. (*Clin. J.* I : 161-168, 1921).
- WIART (P.). — La lithiase intra-hépatique et ses conséquences chirurgicales. (*Tribune Méd.* XXXVII : 37, 1905).

